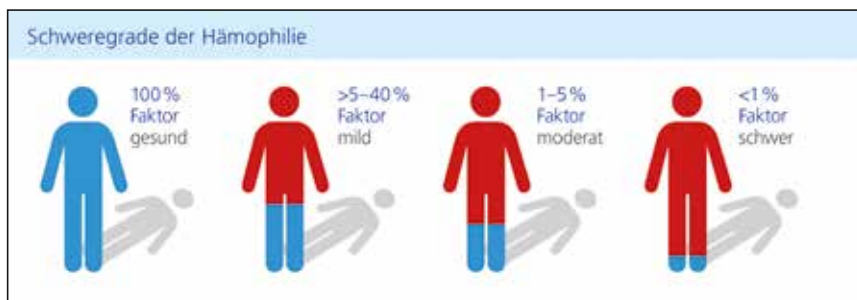


# Blutgerinnungsstörungen- neue Wirkstoffe

## Perspektiven für eine optimierte Therapie



Schweregrade  
der Hämophilie

### Die Hämophilie

oder auch Bluterkrankheit genannt, ist eine angeborene, vererbte Blutgerinnungsstörung, bei der lebenslang ein Gerinnungsfaktor, der zur Blutstillung notwendig ist, im Blut fehlt.

Dadurch verläuft beim unbehandelten Hämophilen die Blutstillung verzögert und unvollständig und es kommt bei Verletzungen, aber auch ohne erkennbaren Anlass, zu ausgedehnten Blutungen. Die Blutungen betreffen vorwiegend Muskeln, Gelenke und Haut, seltener innere Organe.

Bei der klassischen Hämophilie unterscheidet man zwei Formen:

- die Hämophilie A, bei der der (Gerinnungs-)Faktor VIII und
- die Hämophilie B, bei der der Faktor IX fehlt.

Beide Bluterkrankheiten können in verschiedenen Schweregraden auftreten, wobei nur bei der schweren Hämophilie mit spontanen Blutungen, also Blutungen ohne äußere Einwirkung, zu rechnen ist.

Die Hämophilie gehört zu den seltenen, vererbten Erkrankungen. Sie tritt bei einem von etwa 5000 bis 8000 männlichen Neugeborenen auf.

Die Hämophilie ist nicht heilbar, aber mit speziellen Medikamenten (Faktorkonzentraten), die den fehlenden Gerinnungsfaktor ersetzen, erfolgreich zu behandeln.

### Es gibt zwei Arten der Therapie:

- Die Bedarfstherapie („On-demand-Therapie“), bei der der fehlende Gerinnungsfaktor erst verabreicht wird nachdem sich der Patient verletzt hat und eine sichtbare Blutung auftritt oder befürchtet wird.
- Die prophylaktische Therapie, bei der der fehlende Gerinnungsfaktor regelmäßig gespritzt wird. Diese Form der Therapie wird vor allem bei Kindern bzw. schwereren Verlaufsformen der Hämophilie eingesetzt.

### Chronik der Hämophilietherapie:

#### ■ 2. Jh. v. Chr.:

Erste Erwähnung der Hämophilie im babylonischen Talmud. Hier verfügte der Patriarch Rabi Judah, dass der dritte Sohn einer Frau, deren beiden ersten Söhne nach der rituellen Beschneidung verblutet waren nicht mehr beschnitten werden durfte.

#### ■ 10. Jh. n. Chr.:

Der islamische Arzt Abul Qasim al-Zahrawi („Albucasis“, 936–1013) beschreibt in seinem medizinischen Handbuch „Al-Tasrif“ die Möglichkeit bei häufiger familiärer Blutungsneigung Wunden gezielt zu Verglühen, was einer heutigen Elektrokoagulation entsprechen würde.

#### ■ 1840:

James Blundell berichtet im Lancet von der Durchführung der ersten erfolgreichen Vollbluttransfusion bei einem elfjährigen hämophilen Jungen. Aufgrund der häufigen lebensbedrohlichen Unverträglichkeiten bei der Blutübertragung – die unterschiedlichen Blutgruppen waren zu dieser Zeit noch nicht entdeckt – wurde aber nur in Notfällen transfundiert.

#### ■ 1900:

Karl Landsteiner entdeckt die drei menschlichen Blutgruppen A, B und C – später O genannt – und ermöglicht dadurch einen Verträglichkeitstest des Blutes beim Empfänger durchzuführen. Davor waren rund 50% aller Patienten bei einer Transfusion gestorben.

#### ■ 1937:

Patek und Taylor identifizieren die Hämophilie A als Faktor-VIII-Mangel

#### ■ 1952:

Abgrenzung der Hämophilie B (Faktor-IX-Mangel) durch Biggs et al.

#### ■ 1950er Jahre:

Edwin J. Cohn entwickelte die sogenannte „Cohn-Fraktion“ ein Eiweißgemisch, das auch Faktor VIII enthielt und aus menschlichem Plasma durch Zugabe von Alkohol gewonnen wurde.

#### ■ 1963:

Judith Graham Pool gelingt der Durchbruch in der Hämophilie-Therapie indem Sie herausfand, dass sich Faktor VIII Protein als Kryopräzipitat aus gefrorenem menschlichem Plasma gewinnen ließ. Ihre Entdeckung führte 1966 zum ersten konzentrierten Faktor VIII Medikament. Eine stundenlange Infusion von Cohn-Fraktion war nicht mehr nötig. Der Faktor



Dr. med. Georg Goldmann  
Oberarzt Hämophiliezentrum



Die Bluterkrankheit wird ausschließlich auf männliche Nachkommen übertragen.

konnte erstmals auch vorbeugend also prophylaktisch eingesetzt werden, was zu einer deutlich verbesserten Lebenssituation der Bluter führte

■ **1968:**

Erste Therapie mit plasmatischem Faktor-VIII-Konzentrat

■ **1970er Jahre:**

Nach internationalem Vorbild wird in Deutschland die sogenannte ärztlich kontrollierte Heimselbstbehandlung der Hämophilie begonnen. Patienten bzw. deren Angehörige erlernten die venöse Punktion, erhielten Faktorkonzentrate zur Heimbehandlung und waren dadurch in der Lage sich selbstständig im Falle eines Blutungsereignisses, später auch prophylaktisch, Gerinnungsfaktor zu substituieren.

■ **1992:**

Erstes gentechnisch hergestelltes Faktor-VIII-Konzentrat kommt auf den Markt

■ **Bis heute:**

Ständige Weiterentwicklung von plasmatisch und gentechnisch hergestellten Faktorkonzentraten

### **Zukünftige medikamentöse Therapieansätze der Hämophilie A und B:**

Seit Anfang der 1970er Jahre stehen in Deutschland wirksame Medikamente, die sogenannten Gerinnungsfaktoren zur Behandlung der Hämophilie zur

Knut Petersen schaut wieder ganz fasziniert auf seinen Enkel Tim. Der bekommt gerade wieder von seiner Mutter die obligate Spritze mit Gerinnungsfaktor in die Vene appliziert. Tim hat eine schwere Hämophilie A, eine sogenannte Bluterkrankheit und muss den ihm fehlenden Gerinnungsfaktor VIII dreimal die Woche substituiert bekommen. Das ganze Spritzen dauert dabei nicht mal 10 Minuten vom Auflösen des Medikamentes bis zum Ziehen der Infusionsnadel.

Opa Knut kennt sich gut aus mit der Hämophilie, denn er hat selber auch eine Hämophilie A bzw. diese über seine Tochter auf seinen Enkel Tim vererbt. Aber wenn er seinen Enkel beim Spritzen betrachtet ist er immer wieder ganz beeindruckt und denkt an seine eigene Kindheit zurück.

In den sechziger und siebziger Jahren, kamen gerade die ersten Faktor-VIII-Konzentrate auf den Markt. In der Regel wurde damals zunächst nur bei Blutungen das Faktor- Konzentrat appliziert und nicht wie heute vorbeugend.

Das geschah dann vor allem die ersten Jahre fast nur im Krankenhaus - erst später nach Einführung der ärztlich kontrollierten Heimselbstbehandlung für Bluter - auch zu Hause.

Der Faktor bzw. das Pulver befand sich in großen Glasflaschen, die strikt im Kühlschrank zu lagern waren und mit einem im Vergleich zu heute fast 10 fachen Volumen an Wasser aufbereitet werden mussten. Die ganze Prozedur dauerte je nach Menge oft über zwei Stunden. Der kalte Faktor musste zunächst erwärmt werden. Auch das Auflösen in dem speziellen Wasser für Injektionszwecke gestaltete sich oft langsam, aufgrund der schwierigen Löslichkeit des Faktorpulvers.

Allergische Reaktionen auf die eiweißhaltigen Konzentrate waren damals leider gar nicht selten.

Für die Therapie des Enkels stehen mittlerweile hochmoderne Gerinnungsfaktorkonzentrate zur Verfügung, die neben einer sicheren und unkomplizierten Anwendung, die Lebensqualität der betroffenen Patienten enorm verbessern.

Verfügung. Diese werden sowohl aus Blut, als auch seit den 1990er Jahren zusätzlich gentechnisch hergestellt. Trotz aller patientengerechten Verbesserungen in Bezug auf Wirksamkeit, Darreichungsform und Verträglichkeit dieser Medikamente, müssen diese derzeit immer noch intravenös in die Blutbahn appliziert werden. Das bedeutet, dass aufgrund der Halbwertszeit im Blut, also der Abbaurate des Medikamentes nach der Infusion bei Hämophilie A in der Regel mindestens 3 x wöchentlich und

## **Das Hämophiliezentrum Bonn**

Die in den 1960er-Jahren in den USA eingeführte ärztlich kontrollierte Heimselbstbehandlung wurde in Deutschland mit Errichtung des Lehrstuhls für „Experimentelle Hämatologie und Transfusionsmedizin“ 1969 an der Universitätsklinik Bonn durch Prof. Dr. Hans Egli und Dr. Hans Hermann Brackmann erfolgreich etabliert.

Das am Institut befindliche Hämophiliezentrum wurde im Verlauf der folgenden Jahre zu einem der weltweit größten Versorgungszentren für Patienten mit Hämophilie A und B, Von-Willebrand-Syndrom (vWS) und selteneren schweren hämorrhagischen Diathesen (Blutungserkrankungen) mit derzeit über 1000 Patienten. Seit 2005 wird das Hämophiliezentrum Bonn von Prof. J. Oldenburg geleitet.

Die hämostaseologische Versorgung der Patienten mit Hämophilie findet ambulant und auch während einer

notwendigen stationären Behandlung durch die Mitarbeiter des Hämophiliezentrums in Kooperation mit den klinischen Disziplinen statt. Das Hämophiliezentrum verfügt für ambulante und stationäre Patienten zudem über einen rund um die Uhr besetzten ärztlichen Notdienst sowie für die psychosoziale Betreuung der Patienten und ihrer Angehörigen über eine angegliederte psychologische Beratungsstelle.

Für die Durchführung der ärztlich kontrollierten Selbstbehandlung beziehen die Patienten ihre individuell verordneten Gerinnungsfaktorkonzentrate über das Institut. Des Weiteren gehört zum Hämophiliezentrum ein hämostaseologisches Labor der Maximalversorgung, in dem alle diagnose- und therapielevanten Parameter einschließlich Techniken zur Hemmkörperdiagnostik (24 Stunden / 7 Tage) durchgeführt werden.



Prof. Dr. med. Johannes Oldenburg

## Informationen

■ **Institut für Experimentelle Hämatologie** und Transfusionsmedizin (IHT) im Universitätsklinikum Bonn: Sigmund-Freud-Str. 25, 53127 Bonn  
Direktor Prof. Dr. med. Johannes Oldenburg  
Oberarzt Dr. med. Georg Goldmann  
Telefon: +49-(0)-228-287-15188  
Telefax: +49-(0)-228-287-14320  
24-Notfalltelefon: +49-(0)-170-2144888

■ **Interessengemeinschaft Hämo-philer e.V.**  
Bundesgeschäftsstelle  
Wilhelmstr. 2, D-53604 Bad Honnef  
Telefon: +49 (0) 2224 980 5988  
Telefax: +49 (0) 2224 980 5987  
E-mail: mail@igh.info

■ **Deutsche Hämophiliegesellschaft e. V.**  
www.dhg.de

■ **www.haemophilie-experte.de**  
CSL Behring bietet über ein Dutzend Therapeutika zur Behandlung von Gerinnungsstörungen an. Dazu gehören plasmatische und rekombinante Faktor-VIII-Konzentrate zur Behandlung und Vorbeugung von Hämophilie A sowie Konzentrate von plasmatischem Faktor VIII und Von-Willebrand-Faktor (VWF), die zur Behandlung von Blutungsereignissen beim Von-Willebrand-Syndrom eingesetzt werden. Faktor-IX-Konzentrate werden für die Prävention und Therapie von Blutungen bei Patienten mit Hämophilie B eingesetzt.  
Die Behringwerke haben als erstes Unternehmen ein spezielles patentiertes Verfahren zur Pasteurisierung von Plasmaprodukten entwickelt und eingeführt, um ihre Virussicherheit zu steigern. 1981 wurde das erste pasteurisierte Faktor-VIII-Produkt weltweit eingeführt. Das bedeutete Sicherheit durch eine effektiv virusinaktivierte Darreichungsform. www.cslobehring.de

■ **Patientenbroschüre:**



bei der Hämophilie B 2 x wöchentlich in die Vene gespritzt werden muss, um einen ausreichenden Wirkspiegel im Blut aufrecht zu erhalten.

Dieses Zeitintervall zu verlängern ist der Forschungsansatz vieler neuer Medikamente, die für die Behandlung von Patienten mit den schweren Verlaufsformen der Hämophilie A und B in den nächsten Jahren auf den Markt kommen sollen.

Ein weiteres Ziel ist es auch Medikamente, die bei Hämophilie-Patienten, bei denen normale Faktorpräparate aufgrund von Immunreaktionen gegen den zugeführten Gerinnungsfaktor nicht mehr wirken (sogenannten Hemmkörperbildungen) weiter zu entwickeln.

Dazu werden derzeit in Studien verschiedene Techniken erprobt wie Fusionstechniken, Protein-Sequenz-Modifizierungen, Pegylierung, und alternative Ansätze wie ein bispezifischer Antikörper, der FVIII (Hämophilie A) imitiert sowie ein monoklonaler Antikörper, der die Wechselwirkung zwischen den Gerinnungsfaktoren TFPI und FXa inhibiert.

Bei den FIX-Neu-Entwicklungen (Hämophilie B) sind signifikante Halbwertszeitverlängerungen bis zu 100 h und damit Substitutionsintervalle zwischen 1-2 Wochen möglich. Für den Hämophilie B-Patienten kann das bedeuten, dass er sich nur noch einmal pro Woche oder einmal alle zwei Wochen den Faktor spritzen muss.

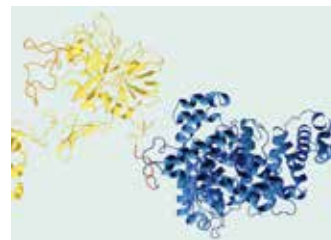
Bei den neuen FVIII-Präparaten (Hämophilie A) sind bisher nur moderate Steigerungen der Halbwertszeit möglich, die aufgrund der Wechselwirkung zwischen FVIII und von-Willebrand-Faktor auf 15-18 h begrenzt sind. Dadurch kann die Zahl der Injektionen bei prophylaktischer Gabe von bis jetzt 3 pro Woche wahrscheinlich auf 2 Injektionen pro Woche reduziert werden. Die neuen Produkte werden die bisherige Behandlung in Bezug auf eine Erhöhung der Wirksamkeitsspiegel im Blut, der sogenannten Trough-Level, der Akzeptanz von Blutungen und des größeren individualisierten Therapierregimes verändern.

### **Neue Techniken zur Verlängerung der Medikamentenhalbwertszeit (Alle Produkte befinden sich momentan in Studien):**

■ **Fusionsproteine (CSL Behring, Biogen Idec):**  
Bei den Fusionsproteinen wird der FVIII, bzw. FIX durch die sogenannte genetische Fusion mit einem zweiten Protein, das eine deutlich längere Halbwertszeit im Kreislauf aufweist gekoppelt, um damit die Wirkdauer des Gerinnungsfaktors im Blut zu verlängern.

Als Fusionspartner für die Faktoren VIII und IX, sind derzeit sehr erfolgreich rekombinant hergestelltes Albumin (CSL Behring) sowie ein Teil eines Immunglobulins (Biogen Idec) in der klinischen Erprobung.

Bei der Behandlung der Hämophilie B konnte z.B. durch die Kopplung von rekombinantem Faktor IX an rekombinantes Albumin eine signifikante Halbwertszeitverlängerungen bis zu 100 h erreicht



Rekombinantes FIX-Albumin-Fusionsprotein

werden. Hierdurch war es möglich bei einem Teil der Studienteilnehmer mit schwerer Hämophilie B das Dosierintervall von derzeit ca. alle 3-4 Tage auf ca. alle 14 Tage zu verlängern.

■ **Proteinsequenz-Modifikationen (CSL Behring):**  
**Single-Chain rFVIII:** Im natürlichen FVIII hält eine relativ labile Metallionenbrückenbindung die schwere und leichte Kette des FVIII-Proteins zusammen. CSL Behring hat einen rekombinanten FVIII entworfen, der eine stabile kovalente Bindung zwischen schwerer und leichter Kette aufweist und der als sogenannter single-chain FVIII im Plasma zirkuliert. Durch diese Modifikationen wird eine signifikant höhere Bindung des FVIII an den von-Willebrand-Faktor erreicht. Durch die Bindung an den von-Willebrand-Faktor kommt es zu einer Verlängerung der FVIII-Halbwertszeit auf das ca. 1,5 fache.

■ **PEGylierung (Bayer, Baxter, Novo Nordisk):**  
Polyethylenglykol (PEG)-Moleküle sind hydrophile, also wasserliebende, je nach Länge flüssige oder feste Makromoleküle mit unterschiedlichen Molekulargewichten. Die Bindung an ein Zielprotein, also den Gerinnungsfaktor (FVIII, FIX) führt zur Erhöhung des Molekulargewichtes und umformt das Protein (FVIII, FIX) mit einer wässrigen Wolke, die den Abbau des Gerinnungsfaktors bzw. dessen Ausscheidung über Nieren und Leber verzögert.

■ **Gentechnisch hergestellte Antikörper:**  
– Chugai entwickelt mit ACE 910 einen bispezifischen Antikörper gegen die Gerinnungsfaktoren FIXa und FX, der die Wirkungsweise von FVIII nachahmen kann. ACE910 kann eine Gerinnungsaktivierung sogar in Anwesenheit von Hemmkörpern erreichen, und ist daher auch eine Therapieoption für Patienten mit Hämophilie A mit und ohne Hemmkörper. Er wird in Studien subkutan alle 1-2 Wochen verabreicht.  
– Novo Nordisk führt Untersuchungen mit einem monoklonalen Antikörper (mAb 2021) durch, der die Wechselwirkung zwischen den Gerinnungsfaktoren FXa und TFPI hemmt.

■ **RNA-Interferenz zu Antithrombin:**  
– Alnylam Pharmaceuticals forschen an einer neuen RNA-Interferenz-Technik, bei der die endogene Antithrombin-Synthese in den Leberzellen reguliert wird. Antithrombin ist durch die Hemmung von FXa und Thrombin ein Gegenspieler in der Gerinnungsbildung. Eine Phase 1 Studie mit subcutaner Gabe von ALN-AT3 für Hämophilie hat bereits begonnen.